

THESIS

1966
WURZBURG

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. H.W. Altmann

DIE WIRKUNG VERSCHIEDENER THYREOSTATIKA
AUF DAS ZELLBILD DES HYPOPHYSENVORDERLAPPENS
DER RATTE

Inaugural - Dissertation

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Friedrich Flommersfeld

aus Mainz

Würzburg 1966

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. H.W. Altmann

DIE WIRKUNG VERSCHIEDENER THYREOSTATIKA
AUF DAS ZELLBILD DES HYPOPHYSENVORDERLAPPENS
DER RATTE

Inaugural - Dissertation

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Friedrich Flommersfeld
aus Mainz

Würzburg 1966

Referent: Professor Dr. G. Dohm
Korreferent: Professor Dr. H. W. Altmann

Tag der Promotion: 13 12. 66

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg

Meinen Eltern gewidmet !



Digitized by the Internet Archive
in 2026

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. Einleitung	1
II. Material und Methodik	5
III. Ergebnisse	6
1. Hypophysen- und Schilddrüsengewicht	6
2. Histologische Befunde	12
IV. Erörterung der Befunde	31
V. Zusammenfassung der eigenen Befunde	38
VI. Bildanhang	39
VII. Literaturverzeichnis	I-V

I. EINLEITUNG

Für die Behandlung der Hyperthyreose stehen uns heute mehrere Verfahren zur Verfügung: Operation, Radiojod und thyreostatische Substanzen. Für jedes Vorgehen hat die Klinik besondere Indikationsgebiete erarbeitet, die sich zwar in ihren Grenzfällen überlappen, die aber jeder Methode ihre besondere Stellung garantieren.

BARKER beobachtete erstmalig 1936 bei Hypertonikern, die mit Thiocyanat behandelt wurden, eine Vergrößerung der Schilddrüse. ASTWOOD konnte diese Befunde 1943 im Tierversuch bestätigen. Eingehendere Untersuchungen ergaben dann, daß der Wirkungsmechanismus über eine Hemmung der Jodaufnahme in die Schilddrüse verläuft. Die Senkung des Thyroxinspiegels im Blut ist die Folge, und sie bedingt eine vermehrte Ausschüttung von threotropem Hormon durch den Hypophysenvorderlappen. Dadurch wird eine Vergrößerung der Schilddrüse hervorgerufen, ohne daß gleichzeitig eine der Hyperplasie entsprechende Überfunktion eintritt. So ist also die Ausbildung einer Struma in diesem Fall als Ausdruck einer Bremsung der Schilddrüse anzusehen. Wegen der hohen Toxizität des Thiocyanats ergaben sich aus diesen Beobachtungen zunächst keine therapeutischen Konsequenzen.

Im gleichen Jahr fand ASTWOOD dann das Thiouracil als wirksamste unter 100 systematisch untersuchten antithyroidalen Substanzen und führte es in die Heilkunde ein. 4-Methyl- u. 4-Propylthiouracil sind die wichtigsten Weiterentwicklungen mit noch größerem thyreostatischem Effekt.

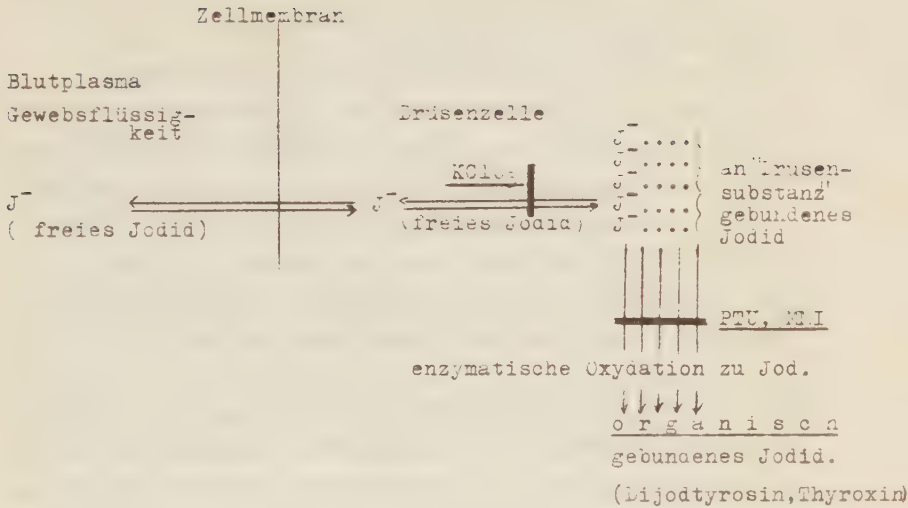
Das zwei Jahre später vom gleichen Autor im Tierexperiment untersuchte und später von STANLEY und ihm auch in die Therapie eingeführte 1-Methyl-2-Merkaptoimidazol erwies sich diesen Präparaten noch weit überlegen:

Es hat bei klinischer Anwendung die zehnfache Wirksamkeit von Propylthiouracil: 5 mg davon verhindern die Jodaufnahme der Schilddrüse für

24 Stunden praktisch vollständig. Entsprechend der niedrigen Dosierung soll die Zahl der unerwünschten Nebenwirkungen kleiner sein.

WYNGAARDEN et al. fanden 1952 im Tierexperiment eine weitere thyreostatische Substanz, die nun nicht mehr den organischen Schwefelverbindungen der Thioharnstoffgruppe angehört: das Perchlorat. Im Gegensatz zu den Chloraten ist es kein Methämoglobinbildner und besitzt praktisch keine Toxizität. GODLEY und STANBURY empfahlen es 1954 dem klinischen Gebrauch. In Deutschland beschäftigten sich vor allem KLEINSORG und KRÜSKEMPER mit dieser Substanz und untersuchten sie sowohl unter tierexperimentellen, als auch unter klinischen Aspekten. Die für den gleichen Effekt erforderliche Dosis liegt beim Perchlorat mit 1.000 - 2.000 mg täglich ungefähr 2 - 4 mal so hoch wie beim Propylcil. Trotzdem soll die Häufigkeit unerwünschter Nebenwirkungen bei äquivalenter Dosierung geringer sein als bei allen anderen thyreostatischen Substanzen.

Der sehr verschiedenen chemischen Struktur der Thyreostatika entsprechen auch unterschiedliche Angriffspunkte in der Thyroxinsynthese, und REZLER und MARTINEK sprechen in diesem Zusammenhang von Strumigenen II. und III. Grades. Zu der ersten Gruppe rechnen sie das Kaliumperchlorat, das selektiv das Jodspeichervermögen der Schilddrüse blockiert im Sinne einer Konkurrenz von Jod und Perchlorat, wodurch der Aufbau des Hormons durch Entzug des notwendigen Materials verhindert wird. Eine hohe Jodzufuhr wird daher den Wirkungseffekt des Kaliumperchlorats herabsetzen. Die Joddiffusion bleibt im Gegensatz dazu unbeeinflusst. Die Strumigene III. Grades, die Thioharnstoffverbindungen, lassen diese Funktion unbeeinträchtigt, hemmen aber über die Peroxydasen die Oxydation des Jodions und damit den Einbau von oxydiertem Jod in die organische Bindung an das Tyrosin- und Thyroninmolekül.



Schema der Jodoxydation in der Schilddrüse nach SALTER.

Aus Leuthardt: Lehrbuch der physiolog. Chemie, 14. Aufl. 697.

Zusätzlich eingetragen sind die Angriffspunkte der verschiedenen Thyreostatika.

KRÜSKEMPER erwähnt außerdem eine sog. Jodpumpe des Magens, die durch Perchlorat in gleicher Weise gehemmt werden soll wie die Schilddrüse. Auch das Eindringen in den "Jodidraum" der Leber wird verhindert, wogegen die renale Jodausscheidung ansteigt. Die Resorption im Darm bleibt unbeeinflusst.

Bei der Prüfung der strumigenen Wirkung eines Schilddrüsenhemmstoffes wird in erster Linie den Veränderungen an der Schilddrüse Aufmerksamkeit gewidmet. Das Ziel der eigenen Untersuchungen war es dagegen, die erhöhte thyreotrope Stimulation an den Bildungsstätten des TSH im Hypophysenvorderlappen zu studieren. Die cytologischen Phänomene an den thyreotropen Zellen der Rattenhypophyse sind ein empfindlicher Indikator

für eine erhöhte Abgabe von TSH, so daß zu erwarten ist, daß eine unterschiedliche strumigene Wirkung der Thyreostatika auch im morphologischen Zellbild zum Ausdruck kommt.

Entsprechend den vergleichenden klinischen Untersuchungen von J. CROOKS und E. J. WAYNE sind wir auf tierexperimentellem Weg der Frage nachgegangen, welche differenzierten morphologischen Veränderungen in der Rattenhypophyse auftreten nach Anwendung verschiedener thyreostatischer Substanzen in äquivalenten Mengen und bei verschiedenen langer Verabreichungsdauer. Unter ihnen wählten wir gemäß der Häufigkeit ihres klinischen Gebrauchs das Perchlorat (Irenat), das Propylthiouracil (Propycil) und das 1-Methyl-2-Merkaptoimidazol (Favistan). Zur Ermittlung brauchbarer Dosierungen legten wir zunächst die Angaben von CROOKS und WAYNE zugrunde über die äquivalenten Mengen der betreffenden Thyreostatica. Gemäß den Propycilmengen, die INO und YAMADA, sowie BROCK und LORENZ bei ihren Versuchen verwendeten, errechneten wir dann gleich wirksame Dosen von Irenat und Favistan. Für die bereitwillige Überlassung von Irenat sind wir den Troponwerken, von Propycil der Kalichemie und von Favistan den Astawerken sehr zu Dank verpflichtet. Daneben wurden auch die Schilddrüsen und Nebennieren auf ihre Veränderungen hin kontrolliert.

II. MATERIAL UND METHODIK

115 männliche Wistar-Ratten von durchschnittlich 238 g Körpergewicht wurden in 28 Gruppen unterteilt.

1. Kontrollen: 7 Tiere

2.-4.	Irenat 10mg/100g/d	7, 14, 21 Tage lang, jew. 4 Tiere
5.-7.	Irenat 25mg/100g/d	7, 14, 21 Tage lang, jew. 4 Tiere
8.-10.	Irenat 40mg/100g/d	7, 14, 21 Tage lang, jew. 4 Tiere
11.-13.	Propycil 4,8mg/100g/d	7, 14, 21 Tage lang, jew. 4 Tiere
14.-16.	Propycil 11,3mg/100g/d	7, 14, 21 Tage lang, jew. 4 Tiere
17.-19.	Propycil 18,0mg/100g/d	7, 14, 21 Tage lang, jew. 4 Tiere
20.-22.	Favistan 0,056mg/100g/d	7, 14, 21 Tage lang, jew. 4 Tiere
23.-25.	Favistan 1,5 mg/100g/d	7, 14, 21 Tage lang, jew. 4 Tiere
26.-28.	Favistan 2,4 mg/100g/d	7, 14, 21 Tage lang, jew. 4 Tiere

Dabei konnten Irenat und Favistan mit dem Trinkwasser gegeben werden, während wir das Propycil wegen seiner Unlöslichkeit in Form einer 1,5 % Aufschwemmung in Wasser mit der Schlundsonde verabreichten. Die Tötung der Tiere erfolgte durch Äther. Die Hypophysen wurden in situ in 10 % Formalin fixiert. Die Einbettung erfolgte in Paraffin. Die 5 μ dicken Schnitte, die in der Horizontalebene angefertigt wurden, wurden dann nach jeweils einer der beiden folgenden Methoden gefärbt.

1. Perjodsäure - Leukofuchsin-Coelestinblau-
Haematoxylin - Orange - G. (PEARSE)

2. Perameisensäure - Alcianblau-Leukofuchsin-
Orange - G; PAA - Reaktion. (ADAMS u. SWETTENHAM)

Gleichzeitig wurden auch die Schilddrüsen und Nebennieren nach Hämatoxylin-Eosin = bzw. Fettfärbung untersucht. Zuvor wurden noch die Gewichte der Schilddrüsen und Hypophysen bestimmt.

III. ERGEBNISSE

1. Das Hypophysen- und Schilddrüsengewicht:

a. Kontrollen:

<u>Tier Nr.</u>	<u>Hypophyseng.</u>	<u>Schilddr. Gew.</u>
1	7mg	47mg
2	11mg	52mg
3	12mg	47mg
4	10mg	45mg
5	11mg	50mg
6	10mg	48mg
7	11mg	52mg

b. Irenatbehandelte Tiere: (Gruppe 2 bis 10)

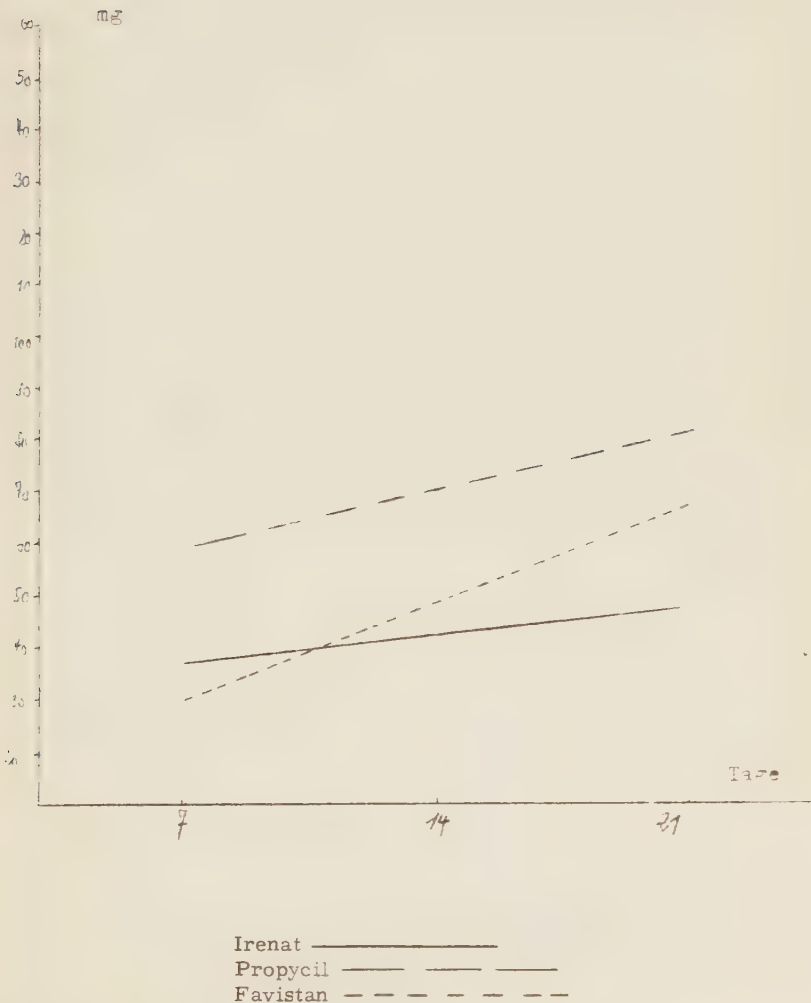
8	13mg	62mg
9	14mg	29mg
10	14mg	49mg
11	13mg	32mg
12	16mg	53mg
13	11mg	57mg
14	8mg	50mg
15	15mg	59mg
16	11mg	63mg
17	9mg	60mg
18	14mg	56mg
19	7mg	54mg
20	9mg	40mg
21	11mg	22mg
22	10mg	24mg
23	11mg	46mg
24	9mg	59mg
25	11mg	55mg
26	10mg	62mg
27	11mg	69mg
28	9mg	66mg
29	10mg	98mg
30	7mg	70mg
31	9mg	66mg
32	8mg	43mg
33	12mg	31mg
34	9mg	42mg
35	10mg	27mg

<u>Tier-Nr.</u>	<u>Hypophyseng.</u>	<u>Schilddr. Gew.</u>
36	7mg	55mg
37	10mg	37mg
38	9mg	78mg
39		48mg
40	11mg	66mg
41	11mg	79mg
42	17mg	48mg
43	13mg	62mg
c. Prophycil behandelte Tiere: (Gruppe 11 bis 19)		
44	13mg	77mg
45	10mg	58mg
46	11mg	68mg
47	14mg	70mg
48	12mg	95mg
49	9mg	75mg
50	10mg	82mg
51	9mg	71mg
52	9mg	120mg
53	10mg	85mg
54	14mg	202mg
55	14mg	100mg
56	13mg	87mg
57	9mg	76mg
58	11mg	85mg
59	11mg	64mg
60	13mg	84mg
61	10mg	89mg
62	17mg	85mg
63	10mg	85mg
64	13mg	135mg
65	16mg	93mg
66	16mg	112mg
67	18mg	153mg
68	9mg	58mg
69	10mg	53mg
70	9mg	55mg
71	11mg	99mg
72	12mg	78mg
73	9mg	70mg
74	12mg	79mg
75	10mg	81mg
76	14mg	108mg
77	11mg	88mg

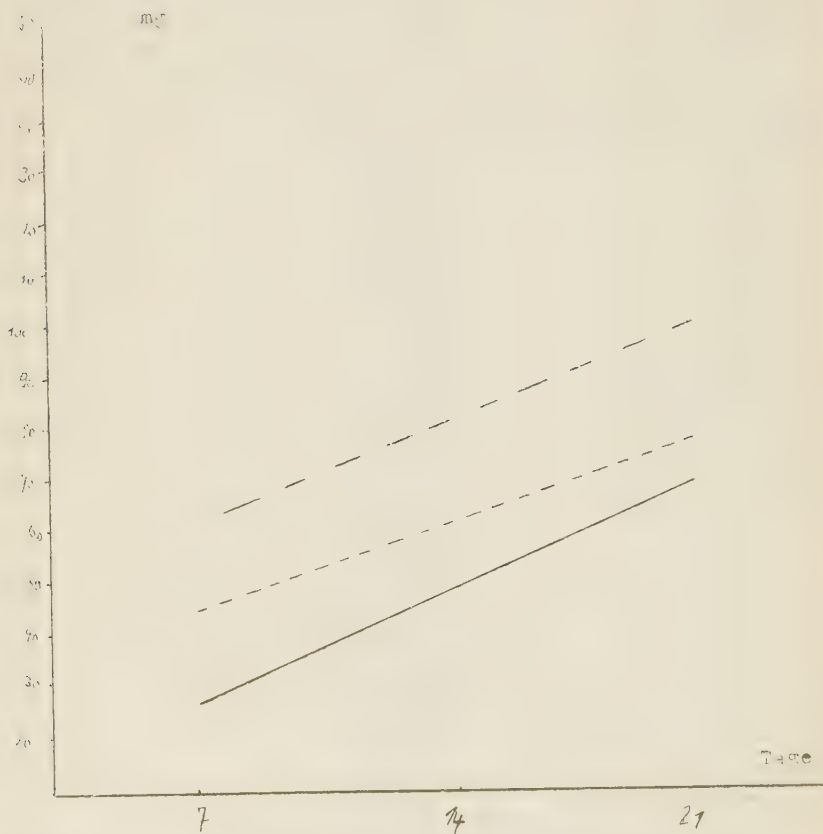
<u>Tier Nr.</u>	<u>Hypophyseng.</u>	<u>Schilddr. Gew.</u>
78	9mg	97mg
79	12mg	102mg
d. Favistan behandelte Tiere (Gruppe 20 bis 28)		
80	10mg	37mg
81	12mg	37mg
82	11mg	41mg
83	9mg	39mg
84	14mg	61mg
85	9mg	66mg
86	8mg	58mg
87	10mg	70mg
88	10mg	50mg
89	13mg	65mg
90	12mg	78mg
91	12mg	94mg
92	3mg	41mg
93	11mg	57mg
94	11mg	39mg
95	12mg	43mg
96	8mg	86mg
97	12mg	76mg
98	12mg	76mg
99	9mg	71mg
100	14mg	63mg
101	13mg	77mg
102	12mg	60mg
103	18mg	70mg
104	15mg	47mg
105	8mg	34mg
106	10mg	28mg
107	13mg	36mg
108	10mg	71mg
109	10mg	78mg
110	12mg	64mg
111	7mg	59mg
112	10mg	94mg
113	10mg	57mg
114	15mg	114mg
115	15mg	90mg

Die Veränderungen der Schilddrüsengewichte für die verschiedenen Dosierungen der von uns untersuchten Präparate in Abhängigkeit von der Behandlungsdauer.

1. Für die jeweils niedrigste Dosis: 10 mg/100g Irenat.
4,8 mg/100g Propycil.
0,056 mg/100g Favistan.

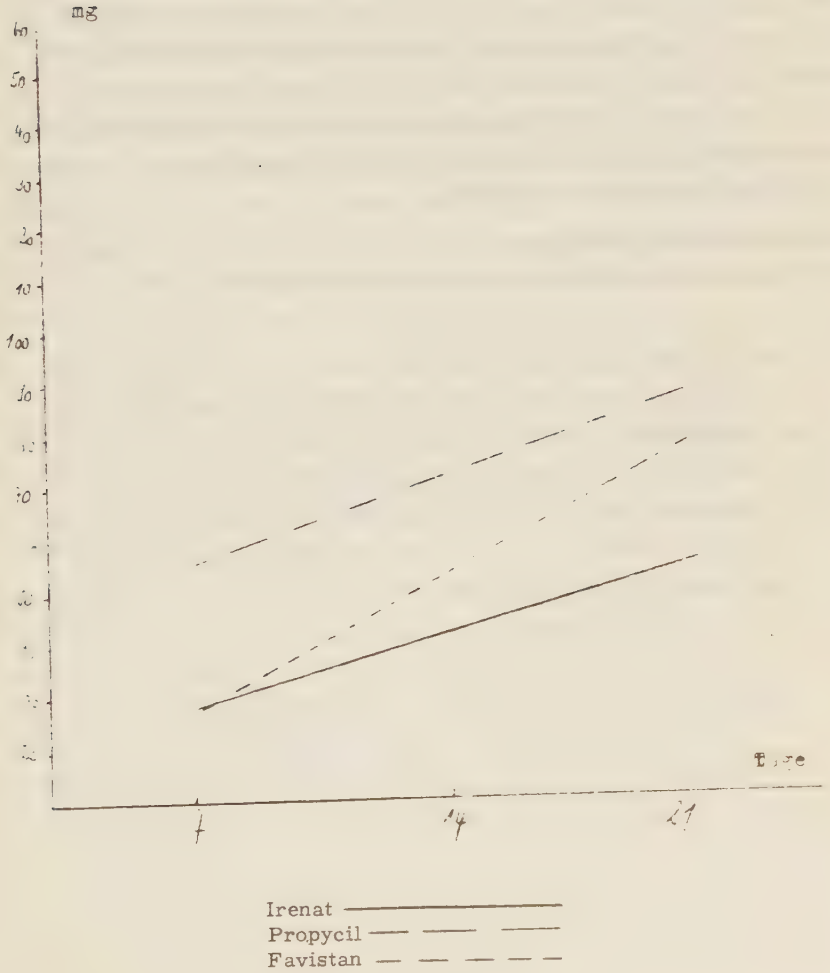


2. Für die jeweils mittlere Dosis: 25 mg/100g Irenat.
11,3 mg/100g Propycil
1,5 mg/100g Favistan.



Irenat —————
Propycil - - - - -
Favistan

3. Für die jeweils höchste Dosis: 40 mg/100g Irenat.
 18,00 mg/100g Propycil
 2,40 mg/100g Favistan.



2. Histologische Befunde

Bevor wir nun über unsere histologischen Befunde berichten, wollen wir noch kurz auf die Nomenklatur der chromophilen Zellen des Hypophysenvorderlappens der Ratte eingehen.

Es besteht Uneinigkeit in der Bezeichnung der gonadotropen und thyreotropen Elemente. Während HALMI die von PURVES und GRIESBACH als Gonadotrope definierten Zellen Delta-Zellen, und die von den gleichen Autoren als Thyreotrope gekennzeichneten, alzialblauen Zellen Beta-Zellen nennt, wendet sich HERLANT nicht zu Unrecht gegen diese Bezeichnung: der alzialblauen Zelle der Rattenhypophyse entspricht nämlich die Delta-Zelle nach ROMEIS in der menschlichen Hypophyse, der gonadotropen Zelle bei der Ratte die ROMEIS'sche Betazelle.

Im Normalbild der Rattenhypophyse stellen sich drei Arten von chromophilen Zellen durch die PAA-Färbung unterschiedlich dar:

1. die Alpha-Zellen färben sich orange an.
2. die thyreotropen Zellen, die vorwiegend zentral gelagert sind und eine polygonale Gestalt besitzen, haben einen etwas unterschiedlichen Bestand an leuchtend alzialblauen Granula, die meist in den zipfligen Ausläufern deutlicher in Erscheinung treten als in Kernnähe.
3. die gonadotropen Zellen haben eine abgerundete Form und stellen sich je nach Granulabestand rötlich bis dunkelviolet dar. Meist erkennt man auch ein ringförmiges, optisch leeres Golgifeld.

A. 7-tägige Versuchsreihe:

1. Perchloratgruppe

a) Gruppe 2 (10mg/100g/d)

Hypophyse: Bereits in der Gruppe mit der niedrigsten Dosis sind sehr weitgehende Veränderungen der thyreotropen Zellen der Hypophyse zu finden. Nur bei einem der Tiere ist in der Übersicht erst eine geringe Verminderung des alzianblauen Materials festzustellen. Bei diesem finden sich neben völlig normal gestalteten Thyreotropen mit großen, aufgelockerten Kernen, mäßig vermindertem Granulabestand und deutlichem Golgfeld auch stärker abgerundete Formen mit unterschiedlichem Granulagehalt, sowie einzelne frühhyalinisierte Zellen mit aufgetriebenem Cytoplasmaleib. Bei den übrigen Tieren dieser Gruppe bietet sich ein wesentlich anderes Bild, wobei höchstens ganz geringe graduelle Unterschiede auftreten; Nur ganz wenige Zellen zeigen ein annähernd normales Verhalten. Man findet statt dessen degranulierte Zellen mit alzianblauem Randsaum und sehr viele homogenisierte Formen, die vergrößert erscheinen, eine abgerundete Form haben, granulafrei sind, deren Cytoplasma sich bei der Alzianblau-Färbung gelb-rosa darstellt und die teilweise große Vakuolen besitzen. Die Pearse-Färbung zeigt praktisch die gleichen Veränderungen, wobei die homogenisierten Zellen noch deutlicher hervortreten.

Schilddrüse: Der Kolloidbestand der Schilddrüsen ist gegenüber den Kontrolltieren vermindert, man findet häufiger Resorptionsvakuolen. Die Epithelien sind nicht mehr einschichtig-platt, sondern kubisch bis zylindrisch, ihr Cytoplasma läßt winzige Vakuolen erkennen. Die sonst dicht strukturierten Kerne sind meist vergrößert und abgerundet; sie zeigen dann eine aufgelockerte Struktur mit deutlichem Nucleolus. Es besteht eine deutliche Hyperämie.

b. Gruppe 5 (25 mg/100g/d)

Hypophyse: Gegenüber der Gruppe mit niedrigster Dosierung fällt auf, daß die Veränderungen bei der mittleren Tagesdosis und gleichen Versuchsdauer wesentlich geringer ausgeprägt sind. In der Übersicht erkennt man noch sehr zahlreiche granulierten Zellen, von denen eine Minderheit noch regelhaft alzialblau granuliert ist, in anderen Fällen ist der Granulabestand deutlich vermindert, viele Zellen haben nur noch einen alzialblauen Randsaum oder weisen eine Verklumpung der Granula in den Cytoplasmafortsätzen auf. Weitergehende Veränderungen der Thyreotropen finden sich nicht, wenn man von einzelnen etwas vergrößerten Formen absieht, die auch beginnende Homogenisierung aufweisen.

Schilddrüse: In dieser Gruppe besteht die gleiche Abnahme des Kolloidgehaltes der Schilddrüsen. Das Zellbild entspricht dem der vorangehenden Gruppe. Die Hyperämie hat etwas zugenommen.

c. Gruppe 8 (40 mg/100g/d)

Hypophyse: Auch bei der höchsten Dosierung ähnelt das Bild noch weitgehend den Normalbefunden, wobei die einzelnen Tiere aber etwas voneinander abweichen. Man findet zahlreiche polygonale thyreotrope Zellen von normaler Größe und etwas unterschiedlichem, insgesamt aber wohl normalem Granulagehalt, wobei stellenweise eine deutliche Neigung zur Verklumpung besteht. Vakuolen, vor allem kleine Randvakuolen, sind häufig. In zwei Fällen erscheint der Granulagehalt der Thyreotropen etwas stärker vermindert. In der Übersicht erkennt man dann keine vollgranulierten Zellen mehr, erst bei starker Vergrößerung wird eine größere Zahl thyreotroper Zellen deutlich, die zart granulohaltig sind. Insgesamt scheinen die Veränderungen gegenüber der Gruppe mit mittlerer Dosierung eher geringgradiger ausgeprägt.

Schilddrüse: Man findet in den Schilddrüsen eine deutliche und stärker ausgeprägte Kolloidentleerung bei weiterer Zunahme der Vaskularisation. Die Zellen zeigen das gleiche aktivierte Bild wie in den beiden vorangehenden Gruppen.

2. Propylcilgruppe

a. Gruppe 11 (4,8 mg/100g/d)

Hypophyse: In der Gruppe mit der niedrigen Dosierung sind hier die Veränderungen besonders vielgestaltig, jedoch gleichen sie sich bei den verschiedenen Tieren vollständig. Insgesamt hat eine deutliche Verminderung des alziyanblauen Materials stattgefunden. Normal granulierte Zellen finden sich nicht, man erkennt nur noch mehr oder weniger große Reste von Alziyangranula vor allem an den Zellrändern. Fast alle Thyreotropen besitzen feine Vakuolen, die bei den noch seltenen völlig degranulierten Zellen grobwabig sind, wobei dann auch der Zelleib abgerundet oder schlauchartig aufgetrieben erscheint. Daneben finden sich kleine, polygonale Zellen mit früher Hyalinisierung, deren Cytoplasma rosa oder rosagelblich tingiert ist und die manchmal noch randständige Restgranula aufweisen. Beide Formen haben große, helle Kerne mit deutlichem Nucleolus.

Schilddrüse: In den Schilddrüsen hat bereits ein nahezu vollständiger Schwund des Kolloids stattgefunden; nur noch einige der großen peripheren Follikel weisen beachtliche Bestände auf. Es fällt weiter auf, daß die Follikel weitmaschiger angeordnet sind. Auch Proliferationspolster kommen vor. Die Epithelien zeigen das Bild maximaler Aktivierung: Sie sind hochzylindrisch, haben ein feinmaschig vakuolisiertes Plasma, basal liegende, große, runde Kerne mit aufgelockerter Struktur und deutlichen Nucleolen. Daneben findet man selten auch Kernteilungsfiguren. Die Vaskularisation ist deutlich vermehrt, die Kapillaren wölben das Epithel stellenweise in das Follikellumen vor.

b. Gruppe 14 (11,3 mg/100g/d)

Hypophyse: In der Gruppe mit der mittleren Dosierung hat eine nahezu vollständige Degranulierung der thyreotropen Zellen stattgefunden. Man findet nur noch wenige thyreotrope Zellen mit Resten alziyanblauen Materials, das hauptsächlich am Zellrand angereichert ist. Oft sind sie von kleinen Vakuolen durchsetzt, wobei man dann wieder alle Übergänge von der vollständigen, einfachen Degranulierung bis zu den großen, wabigen

Formen der vorigen Gruppe findet. Außer durch eine weitere Abnahme der Alziangranula unterscheiden sich die beiden Gruppen durch den Grad der Homogenisierung der thyreotropen Zellen, der hier nun deutlich weiter fortgeschritten ist, wenn auch bei den einzelnen Tieren geringgradige Unterschiede auftreten. So findet man kleine bis mittelgroße, noch polygonale hyaline Zellen mit kleinen Vakuolen am Rand und manchmal wenige Restgranula in den Zipfeln. Daneben kommen auch schon große abgerundete Formen vor mit aufgelockertem Kern und zart bläulich tingiertem Golgi-Areal. Vollentwickelte Thyreoidektomiezellen kommen noch nicht vor, die frühen Formen sind aber hier viel häufiger als die etwas reiferen Typen der Perchloratgruppe.

Schilddrüsen: Auch hier ist das Kolloid der Schilddrüsen praktisch vollkommen geschwunden, nur vereinzelte Randfollikel enthalten noch Reste davon. Das Zellbild zeigt im Prinzip die gleichen Veränderungen wie in der vorigen Gruppe mit ihren großkernigen, hohen Zellen und vereinzelt Mitosen. Die Vaskularisation ist wiederum vermehrt und bewirkt Vorbuchtungen des Epithels in die weiten Follikellumina.

c. Gruppe 17 (18 mg/100g/d)

Hypophyse: In der Gruppe mit der hohen Dosis tritt die Homogenisierung zurück, und man findet nur wenige kleine, polygonale Zellen mit früher Hyalinisierung. Statt dessen treten nun geblähte, degranulierte und kaum anfärbbare Zellen mit großen Kernen und deutlichen Nucleolen auf, die wabige Umwandlung aufweisen und in dieser Ausprägung und Zahl in den vorangehenden Gruppen nicht zu finden waren, daneben natürlich in geringerer Zahl Übergänge mit kleinen Vakuolen bis zu den normalgestalteten degranulierten Thyreotropen. Selten trifft man auch auf thyreotrope Zellen mit spärlichen Restgranula. Die Acidophilen zeigen eine auffallend kräftige Färbbarkeit. Auch hier also noch keine regelhaften Thyreoidektomiezellen.

Schilddrüsen: Bei einem der Tiere ist nun ein vollständiger Schwund des Kolloids eingetreten. Die Veränderungen entsprechen sämtlich den Schilddrüsenbefunden der vorangehenden Gruppe, sie sind nur noch stärker ausgebildet. So findet man auch häufiger Kernteilungsfiguren.

3. Favistangruppe

a. Gruppe 20 (0,056 mg/100g/d)

Hypophysen: Die bei der niedrigen Dosierung noch zahlreich erhaltenen thyreotropen Zellen sind teilweise vergrößert und sämtlich schwächer granuliert als normal. In manchen von ihnen erkennt man ein Golgifeld. Seltener findet man größere, wabige Formen von abgerundeter Gestalt und kleine, polygonale Zellen mit früher Homogenisierung.

Schilddrüsen: In den Schilddrüsen findet man eine starke Abnahme des Kolloidgehaltes, wenn sie auch bei den einzelnen Tieren unterschiedlich und insgesamt schwächer ausgebildet ist als bei der entsprechenden Propylgruppe. Entsprechend verhält sich die Zunahme der Vaskularisation. Die kubischen bis hohen Epithelien haben meist große, lockere Kerne mit Nucleolen. Auch findet man hier bereits Kernteilungsfiguren.

b. Gruppe 23 (1,5 mg/100g/d)

Hypophyse: Bei der mittleren Dosis ist das alzianblaue Material weitgehend geschwunden. Man findet viele degranulierte thyreotrope Zellen, die hier und da auch noch einen zarten alzianblauen Schimmer oder eine schwache Randgranulierung zeigen und in denen gleichzeitig Vakuolen vorkommen können. Es kommen nun auch schon viele homogene Zellen vor, die meist noch klein und polygonal sind, große Kerne besitzen und meist einen Golgiapparat und kleine Randvakuolen aufweisen. Das Pearse-Präparat bestätigt diese Befunde und läßt die homogenen Formen noch zahlreicher erscheinen, ohne daß bereits eindeutig von einer Hyperplasie gesprochen werden kann.

Schilddrüse: Die Schilddrüsenveränderungen entsprechen hier vollkommen denen in der vorangehenden Gruppe.

c. Gruppe 26 (2,4 mg/100g/d)

Hypophyse: In der Gruppe mit der höchsten Dosierung zeigen nur zwei Tiere völlig gleichartiges Verhalten. Man findet bei ihnen nur noch ganz wenig alzianblaues Material; die meisten Thyreotropen sind homogen umgewandelt,

weisen Vakuolen und zum Teil auch schon T-Granula sowie deutliche Golgiareale auf. Bei einem weiteren Tier hat zwar ebenfalls ein nahezu vollständiger Granulaverlust stattgefunden, aber man findet noch kaum hyalinisierte Thyreotrope. Beim letzten Tier endlich erkennt man noch beachtlich viele Zellen mit zum Teil zarter Granulierung, die hie und da auch die Tendenz zur Verklumpung in den Randpartien zeigt. Oft sind diese Thyreotropen auch vergrößert und haben einen großen, hellen Kern. Insgesamt ist aber auch hier der Granulabestand stark reduziert. Selten kommen kleine homogene Formen vor.

Schilddrüse: Auch hier besteht kein gravierender Unterschied im Kolloidbestand der Schilddrüsen zu den vorangehenden Gruppen der Favistanreihe.

Zusammenfassung der Befunde nach sieben Tagen:

=====

Es zeigt sich also, daß bereits nach sieben Tagen in allen Gruppen eine Verminderung des Bestandes an alzialblauen Granula in den Hypophysen zu finden ist. In sämtlichen Fällen hat der Kolloidgehalt der Schilddrüsen abgenommen, während die Epithelien höher geworden sind und große Kerne besitzen. Die Befunde an Hypophysen und Schilddrüsen sprechen im Sinne einer Aktivitätszunahme. Es treten in den einzelnen Gruppen jedoch deutlich graduelle Unterschiede auf. In der Perchloratreihe, wo die Veränderungen insgesamt betrachtet am wenigsten ausgeprägt sind, ist noch besonders bemerkenswert, daß zwar die Schilddrüsen entsprechend den steigenden Dosierungen mit einer Zunahme des Aktivierungsgrades reagieren, daß aber die Hypophysen in dem kleinen, von uns untersuchten Material genau das umgekehrte Bild zeigen, wobei die deutlichsten Abweichungen vom Normalbefund bei der niedrigen Dosierung auftreten. Bei den mit Propycil behandelten Tieren treten die Zeichen der Aktivitätssteigerung sowohl an den Hypophysen als auch an den Schilddrüsen am deutlichsten hervor. In den Hypophysen der Favistangruppe ist nicht nur der Bestand an alzialblauem Material noch größer, sondern es besteht auch ein prinzipieller Unterschied zur Propycilreihe. Während die thyreotropen Zellen nach Propycilbehandlung zu wabiger Umwandlung neigen, tritt nach Favistan die Homogenisierung deutlicher hervor, die bei der höchsten Dosis bis zum Auftreten von T-Granula reicht.

B. 14-tägige Versuchsreihe:

1. Perchloratgruppe

a. Gruppe 3 (10 mg/100g/d)

Hypophyse: Man findet bei der niedrigen Dosierung eine recht deutliche Verminderung der alzianblauen Granulation. Jedoch läßt die starke Vergrößerung noch reichlich granulierte thyreotrope Zellen erkennen, die alle Übergänge von nahezu normaler Gestalt und Granulierung über eine zunehmende Reduzierung des alzianblauen Materials bis auf einen schmalen Randsaum oder bis auf verklumpte Reste in den Cytoplasmaausläufern bis zu völliger Degranulierung aufweisen. Auch aufgetriebene Formen mit zarter diffuser Granulierung kommen vor. Ganz vereinzelt findet man besonders im Pearse-Präparat kleine zipflige Zellen mit beginnender Homogenisierung. Jedoch ist diese Veränderung im Gegensatz zu der entsprechenden Dosierung der 7-tägigen Versuchsreihe wenig ausgeprägt, wie sich überhaupt sagen läßt, daß die Veränderungen gegenüber dieser Gruppe viel weniger ausgesprochen sind.

Schilddrüse: Auch hier tritt nun ein weitgehender Schwund des Schilddrüsenskolloids ein, das nur noch in einigen großen Randfollikeln zu finden ist. Die hohen Epithelien haben basal gelegene Kerne, die vergrößert und abgerundet erscheinen, deren Struktur aufgelockert ist und die einen Nucleolus erkennen lassen. Die Vaskularisation ist deutlich vermehrt, Vorbuchtungen der Epithelien über den prall gefüllten Gefäßen kommen vor, sind jedoch nicht sehr zahlreich und nur mäßig stark ausgebildet.

b. Gruppe 6 (25 mg/100g/d)

Hypophyse: Die Abnahme des alzianblauen Materials ist in der Gruppe mit der mittleren Dosierung noch deutlicher als in der vorangegangenen. Die Zahl der völlig degranulierten Thyreotropen hat weiter zugenommen, man findet kaum noch normal granulierte. Dagegen scheint die Zahl der homogenisierten Zellen insgesamt kaum vermehrt gegenüber der vorigen Gruppe. Die Tiere zeigen untereinander weitgehend konkordantes Verhalten.

Schilddrüse: Auch an den Schilddrüsen treten die oben beschriebenen Veränderungen im wesentlichen wieder auf. Der Blutgehalt scheint stellenweise etwas größer. Die Kerne sind sehr deutlich aufgetrieben, und man findet öfter Kernteilungsfiguren: Auf 50 Follikel kommen im Durchschnitt 14 Mitosen.

c. Gruppe 9 (40 mg/100g/d)

Hypophyse: Mit Ausnahme eines Tieres, das weitgehend das gleiche Bild zeigt wie die vorangehende Gruppe, tritt bei allen Tieren bei der höchsten Dosierung ein weitgehender Schwund des alzianblauen Materials auf, bis auf einige spärliche Randgranulationen weniger Zellen. Die völlig degranulierten thyreotropen Zellen mit ihrem zart rosa, kleinvakuolisierten, aber noch nicht homogenisierten Cytoplasma stehen ganz im Vordergrund, während die echten frühen hyalinen Formen nur ganz vereinzelt vorkommen.

Schilddrüse: In den Schilddrüsenbefunden fällt eine deutliche Zunahme der Vaskularisation auf mit starken Vorwölbungen in die Follikellumina.

2. Propylcilgruppe

a. Gruppe 12 (4,8 mg/100g/d)

Hypophyse: Bei der niedrigen Tagesdosis wird das Bild der thyreotropen Zellen der Hypophyse völlig beherrscht von homogenisierten, granula-freien Zellen mit sehr großen Kernen, teilweise recht deutlichen, zart bläulichen Golgiarealen und kleinen Vakuolen, die einzeln, aber auch in Verbänden vorkommen. Ihr Plasma ist im Alzianpräparat rosa, bei der Pearse-Färbung gelblich-rötlich und homogen. Großvakuolisierte Formen kommen nicht vor. Es handelt sich also um frühe Thyreoidektomiezellen, die teilweise auch noch eine polygonale Gestalt besitzen. Meist sind sie jedoch groß und abgerundet; alzianblau granulierte Zellen findet man fast nicht mehr, und nur ganz vereinzelt liegen noch Thyreotrope mit spärlichen Restgranula.

Schilddrüse: Das Kolloid der Schilddrüsen ist stärker vermindert als bei der entsprechenden Perchloratgruppe, es finden sich nur noch schmale Restsäume in einigen Randfollikeln. Auch die Vaskularisation tritt noch stärker hervor. Die Kerne, die an der Basis der hohen Epithelien liegen, sind sehr groß und blasig aufgetrieben, man findet Kernteilungsfiguren.

b. Gruppe 15 (11,3 mg/100g/d)

Hypophyse: Bei der mittleren Dosis treten keine großen Unterschiede auf zu der vorangehenden Gruppe. Die homogenen Zellen scheinen absolut vermehrt; in ihnen findet man häufiger Vakuolen, die noch klein sind und im Pearse-Präparat besonders deutlich werden. Auch treten bereits T-Granula auf. Ausnahmsweise findet man auch noch Zellen mit alzia-blauen Restbeständen. Die Acidophilen sind völlig abgeblaßt.

Schilddrüse: In den relativ großen Schilddrüsenfollikeln mit ihren weiten, unregelmäßig begrenzten Lichtungen finden sich auch hier nur Kolloidreste. Das Kernbild ist, wie schon bei der niedrigen Dosierung festzustellen war, unruhiger als nach Perchloratverabreichung, das Epithel ist stellenweise mehrschichtig, und man findet Riesenzellen. Dabei liegt die Mitoserate mit 6,3 im Durchschnitt auf 50 Follikel erstaunlicherweise niedriger als bei Perchlorat und Favistan.

c. Gruppe 18 (18 mg/100g/d)

Hypophyse: Die Gruppe mit der höchsten Dosierung verhält sich ähnlich. Es treten ebenfalls noch keine reifen Thyreoidektomiezellen auf. Man findet die oben beschriebenen Formen homogenisierter Zellen, die nun noch reichlicher T-Granula aufweisen. Die Alziangranula sind fast vollständig geschwunden.

Schilddrüse: Auch mit dem völligen Schwund des Schilddrüsenkolloids und einer sehr starken Vaskularisation ähnelt diese Gruppe den vorangehenden. Während also beim Perchlorat entsprechend der Dosierung deutlich abgestufte Veränderungen beobachtet wurden, ist das Bild beim Propylcil ziemlich einheitlich im Sinne einer viel stärkeren Aktivierung sowohl der Hypophyse, als auch der Thyreoidea verändert.

3. Favistangruppe

a. Gruppe 21 (0.056 mg/100g/d)

Hypophyse: Die Tiere weisen in der Gruppe mit der niedrigsten Dosierung nur ganz geringgradige Unterschiede untereinander auf. Insgesamt läßt sich daher feststellen, daß zwar eine deutlich erkennbare Verminderung der Alziangranula stattgefunden hat, daß man aber noch sehr viele thyreotrope Zellen findet von polygonaler Gestalt und mit großem Kern und teilweise auch beachtlichem Bestand an alzianblauem Material. Daneben findet man alle Abstufungen der Abnahme des Granulagehaltes, wobei dann auch häufiger Vakuolen auftreten und die Zellen selbst nicht selten leicht aufgetrieben erscheinen. Vereinzelt findet man kleine Zellen mit homogenem Plasma und kleinen Randvakuolen oder feinem alzianblauem Saum. Die Veränderungen sind also viel weniger ausgeprägt als beim Propycil.

Schilddrüse: Der Grad der Kolloidentleerung der Schilddrüsen gleicht ebenfalls eher der entsprechenden Gruppe nach Irenatbehandlung: In einigen großen Randfollikeln findet man noch beachtliche Reste. Die Vaskularisation ist jedoch deutlich stärker, ebenso der Grad der Aktivierung der Zellen, die große, geblähte Kerne mit Nucleolen und viele Kernteilungsfiguren besitzen.

b. Gruppe 24 (1,5 mg/100g/d)

Hypophyse: Die Degranulierung ist in der Gruppe mit der mittleren Dosierung deutlich weiter fortgeschritten. Normal granulierte Zellen kommen nicht mehr vor. Dort, wo noch alzianblaues Material auftritt, ist es entweder sehr spärlich und oft in Form von vergrößerten, abgerundeten Thyreotropen zu finden oder es neigt zu starker Verklumpung in einzelnen Cytoplasmaausläufern, wobei dann auch gleichzeitig kleine Vakuolen auftreten. In geringer Zahl findet man kleine, polygonale oder etwas größere abgerundete Zellen mit homogenem Plasma und meist deutlichem Golgiareal.

Schilddrüse: Das Schilddrüsenkolloid ist hier restlos geschwunden; die Follikellichtungen sind enger, als nach Propycilbehandlung. Riesenzellen fehlen ebenso, wie die charakteristischen papillären Proliferationen. Dagegen liegt die Zahl der Mitosen mit durchschnittlich 20 in 50 ausgezählten Follikeln am weitaus höchsten.

c. Gruppe 27 (2,4 mg/100g/d)

Hypophyse: Bei der höchsten Tagesdosis ist das alzianblaue Material praktisch vollständig geschwunden. Neben relativ wenigen polygonalen, noch nicht hyalinisierten Zellen, die aber ihre Alziangranula bereits verloren haben, findet man sehr zahlreiche Formen, die der frühen Hyalinisierung angehören. Die thyreotropen Zellen sind teils polygonal, teils hypertroph und abgerundet. Ihre Kerne sind groß und aufgelockert, meist ist in Kernnähe ein Golgiareal zu erkennen, und beinahe überall findet man kleine Vakuolen. Die große Zahl dieser Zellformen, die stellenweise richtige Lager bilden, legt die Annahme nahe, daß die thyreotropen Elemente an Zahl absolut vermehrt sind, daß also neben der schon oft beobachteten Hypertrophie nun auch eine Hyperplasie aufgetreten ist.

Schilddrüse: Außer einer weiteren Zunahme der Vaskularisation und der Zahl der Mitosen findet man keine wesentlichen Unterschiede zu den Schilddrüsenbefunden der beiden vorangehenden Gruppen.

Zusammenfassung der Befunde nach vierzehn Tagen:

=====

Von der Perchloratgruppe abgesehen, nimmt der Grad der Aktivierung, sowohl am thyreotropen Zellsystem der Hypophysen, als auch an den Schilddrüsen nach vierzehntägiger Behandlung deutlich zu. Dabei treten gegenüber den Versuchsreihen mit siebentägiger Behandlung keine neuen Zelltypen auf, nur ihre Verteilung ändert sich. So weichen in der Propycilgruppe die wabigen Formen den homogenisierten Zellen, die frühen Thyreoidektomiezellen entsprechen. Bei den mit Favistan behandelten Tieren bilden die hyalinen Formen richtige Lager, so daß mit einer

Hyperplasie der thyreotropen Zellen zu rechnen ist. Die höchste Favistan-dosis nähert sich damit dem Bild der mit Propycil behandelten Tieren, die niedrige und mittlere Dosis weichen mit ihren geringergradigen Veränderungen davon ab. Am wenigsten ausgeprägt ist die Aktivitätszunahme auch diesmal in der Perchloratgruppe, wo nur bei der höchsten Dosierung wenige homogene Zellen auftreten, während die beiden anderen Gruppen der gleichen Reihe der Dosis entsprechend höhere alzianblaue Bestände aufweisen.

C. 21-tägige Versuchsreihe:

1. Perchloratgruppe

a. Gruppe 4 (10 mg/100g/d)

Hypophyse: Die Veränderungen der Hypophysen sind bei allen Tieren der niedrigen Dosierung völlig gleichartig. Im Vordergrund stehen jetzt - im Gegensatz zu dem 14-tägigen Versuch - kleine bis mittelgroße polygonale, homogene Zellen, die zwar wenige kleine Vakuolen aufweisen können, die aber frei sind von T-Granula. In wenigen thyreotropen Zellen findet man noch ganz spärlich Reste einer zarten, alzianblauen Granulierung, die allerdings keine Bevorzugung bestimmter Zellareale erkennen läßt.

b. Gruppe 7 (25 mg/100g/d)

Hypophyse: Mit geringen Unterschieden - ein Tier hat noch relativ viele granulahlaltige thyreotrope Zellen - zeigt sich in der Gruppe mit der mittleren Dosis gegenüber der vorangehenden eine noch weitergehende Abnahme des alzianblauen Materials. Man findet nur selten ganz zart granulahlaltige Thyreotrope; die homogenisierten Formen haben sich gegenüber den oben beschriebenen nicht verändert. T-Granula finden sich nicht.

c. Gruppe 10 (40 mg/100g/d)

Hypophyse: Es bestehen bei den Tieren mit der höchsten Dosis keine gravierenden Unterschiede zu den vorangehenden. Auch hier findet man noch eine ganze Anzahl thyreotroper Zellen, die eine zarte alzianblaue Granulierung erkennen lassen. Auch trifft man wieder homogene Zellen von etwas

unterschiedlicher Form und Größe: Neben kleinen mit zipfligem Randsaum, der bisweilen zart granuliert sein kann, findet man auch solche, die größer und stärker abgerundet sind, und die meist auch einen großen aufgelockerten Kern und einen Golgiapparat aufweisen.

Schilddrüse: Das Schilddrüsenkolloid ist nun in allen drei Gruppen restlos entleert. Es bestehen eigentlich nur im Grad der Vaskularisation, die bis zur höchsten Dosierung zunimmt, geringgradige Unterschiede. Die strotzend gefüllten Kapillaren wölben das Epithel an vielen Stellen gegen das Follikellumen hin vor, ohne daß dabei stärkere papilläre Proliferationen entstehen. Das Bild entspricht in allen Fällen dem einer hochaktiven Schilddrüse mit hohem Epithel, großen basal gelegenen Kernen von aufgelockerter Struktur und mit deutlichem Nucleolus und zahlreichen Kernteilungsfiguren, die mit steigender Dosis an Häufigkeit zunehmen.

2. Propylcilgruppe

a. Gruppe 13 (4,8 mg/100g/d)

Hypophyse: Bei der niedrigsten Dosierung zeigen alle Tiere völlig koncordantes Verhalten, indem bereits hier stärkste Veränderungen im thyreotropen Zellbild zu finden sind. Normale thyreotrope Zellen findet man erwartungsgemäß nicht mehr. Selten erkennt man große Thyreotrope mit zarter, diffuser Anfärbung, die sich trotz gewisser Ähnlichkeiten von den Gonadotropen ganz klar abtrennen lassen. Ganz beherrschend sind jedoch große homogenisierte Formen, die sämtlich aufgetrieben und teils rund, teils polygonal begrenzt sind, mit großen, hellen Kernen und deutlichen Nucleolen, sowie Golgiarealen. Auch finden sich in den meisten von ihnen deutliche T-Granula, die - wie immer - im Pearse-Präparat besonders deutlich werden. Bei der Perchloratbehandlung waren diese Formen selbst bei der höchsten Dosierung stets kleiner, während T-Granula überhaupt nicht auftraten. Auch die Vakuolen sind jetzt zum Teil schon wesentlich größer, vor allem auch im Vergleich zu der entsprechenden Gruppe bei 14-tägiger Behandlung. Oft findet man in einer Zelle nur eine große Vakuole. Wie beim Favistan schon früher beobachtet wurde, deutet nun auch hier die große Zahl dieser Zelltypen, die oft dicht beieinander liegen,

auf eine Hyperplasie des thyreotropen Anteils. Die Acidophilen sind auch hier stark abgebläßt.

b. Gruppe 16 (11,3 mg/100g/d)

Hyperphyse: In der folgenden Gruppe mit der mittleren Dosierung treten genau die gleichen Veränderungen auf, wie in der vorangehenden. Die Hauptmasse der thyreotropen Elemente ist granulafrei und hyalin umgewandelt. Dazwischen findet man immer wieder zart blau granulierte und typisch konfigurierte thyreotrope Zellen, die freilich granulaarm sind. T-Granula sind ebenfalls vorhanden, ebenso neben kleineren auch einzelne große Vakuolen. Die Golgiareale in der Nachbarschaft der großen, bläschenförmigen Kerne sind leicht bläulich tingiert.

c. Gruppe 19 (18 mg/100g/d)

Hypophyse: Auch bei der höchsten Dosierung erkennt man im wesentlichen die gleichen Veränderungen, nur zeigt sich eine weitere graduelle Steigerung, denn man findet nun neben klein bis mittelgroß vakuolisier-ten Zellen auch solche homogenisierte Thyreotrope, die eine Umwandlung zu voll entwickelten Thyreoidektomiezellen durchgemacht haben und die einen bläschenförmigen Kern besitzen und von multiplen großen Vakuolen durchsetzt sind. Im Maschenwerk der Golgiareale erkennt man blaue Granula, im sonst homogenisierten Cytoplasma sehr reichlich T-Granula. Auffällig ist, daß man auch hier noch selten ganz zart albian-blau granulierte Zellen erkennt, deren Granulabestand sich auch allein auf die Randpartien beschränken kann.

Schilddrüse: Auch hier lassen sich die Schilddrüsenbefunde für alle drei Gruppen zusammenfassen, denn es scheinen kaum Unterschiede zu bestehen. Das Kolloid ist restlos geschwunden, die Follikel sind auffallend weitmaschig, oft findet man papilläre Proliferationen des Epithels in die Lumina. Die Vaskularisation ist maximal gesteigert. Die Epithelzellen, deren Cytoplasma wabig strukturiert ist und oft auch distinkte Vakuolen aufweist, besitzen die schon oft beschriebenen Zeichen hoher Aktivität bis zur Kernteilung und Riesenzellproliferation. Bei einem der Tiere.

bei dem die Maximaldosis verabfolgt wurde, erkennt man mehrere kleine adenomatöse Bezirke.

3. Favistangruppe

a. Gruppe 22 (0.056 mg/100g/d)

Hypophyse: Schon bei der niedrigen Tagesdosis ist eine deutliche Reduzierung des alzianblauen Materials gegenüber der entsprechenden Gruppe aus der 14-tägigen Versuchsreihe zu beobachten. Man findet jedoch, im Gegensatz zum Propycil, einzelne Thyreotrope mit nahezu normaler Granulierung, meist jedoch trifft man das granuläre Material nur noch in den Randpartien. Auch abgerundete Formen mit zarter, diffuser Granulierung kommen vor. Die Kerne sind bei fast allen Thyreotropen groß und aufgelockert und lassen einen deutlichen Nucleolus erkennen. Auch Golgiareale sind regelmäßig vorhanden. Die Zahl und Größe der homogenisierten Formen ist im Vergleich zu den mit Propycil behandelten Tieren geringer. Sie sind oft noch polygonal, teilweise auch etwas abgerundet, können an den Rändern auch noch zarte alzianblaue Granula aufweisen oder kleine Vakuolen besitzen. Auch erkennt man meist ein Golgifeld. T-Granula kommen nicht vor. Das Pearse-Präparat bestätigt diese Befunde und läßt, wie schon früher festgestellt wurde, die homogenen Formen deutlicher hervortreten.

b. Gruppe 25 (1,5 mg/100g/d)

Hypophyse: Bei der mittleren Dosis herrscht ein weitgehender Schwund der alzianblauen Elemente. Man findet sehr viele, meist große und abgerundete homogenisierte thyreotrope Zellen mit großen hellen Kernen und deutlichen Golgiarealen. Ihr sehr gehäuftes Vorkommen läßt auf Hyperplasie schließen. Manche von ihnen sind dicht durchsetzt von kleinen Vakuolen, die in anderen Zellen auch wiederum seltener auftreten können. Bei einem der Tiere treten auch bereits T-Granula auf. Daneben trifft man in diesem einen Fall auch große, geblähte wabige Formen, wie sie nach Propycil in hoher Dosis und 7-tägiger Verabreichung auftraten. Sie sind hier allerdings viel seltener. Bei allen Tieren kommen hier und da auch polygonale, in den Randbereichen noch granulahlaltige thyreotrope Zellen vor.

c. Gruppe 28 (2,4 mg/100g/d)

Hypophyse: Diese granulahaltigen Zellen treten sogar bei der höchsten Dosierung noch ganz selten einmal auf, wo sonst die hyperplastischen, homogenen Formen ganz das Bild beherrschen. Diese sind nun auffallend groß, haben geblähte helle Kerne, die einen deutlichen Nucleolus erkennen lassen; ihr Cytoplasma enthält kleine Vakuolen, unterschiedlich viele T-Granula und ein Golgfeld. Die großen Vakuolen der Propycilgruppe fehlen. Ganz selten findet man auch die oben bereits erwähnten und bei der 7-tägigen Propycilverabreichung genauer beschriebenen wabigen Formen. Insgesamt gesehen ähnelt der Befund dem der entsprechenden Propycilgruppe.

Schilddrüse: Das Bild der Schilddrüsen gleicht bei allen mit Favistan behandelten Tieren sehr weitgehend dem bei Propycilbehandlung. Das Kolloid ist restlos aus den weiten Follikeln geschwunden, nur über den freien Enden der Epithelzellen findet man nicht selten einen schmalen Saumblassen Kolloids. Das Plasma der Zellen hat eine grobmaschige Struktur und ist durchsetzt von vielen Vakuolen, die ein wabiges Aussehen bewirken, das hier noch ausgeprägter ist als nach Propycilbehandlung. Daneben findet man sehr häufig Mitosen; ebenso treten jetzt auch Riesenzellen auf. Die Vaskularisation ist maximal gesteigert.

Zusammenfassung der Befunde nach 21 Tagen:

=====

Die Befunde nach 21-tägiger Behandlung bestätigen die Tendenz, die sich schon in den beiden vorangehenden Gruppen abzeichnete:

Die geringste Aktivitätszunahme findet sich bei der Perchloratgruppe. Die homogenisierten Zellen, die nirgends T-Granula besitzen, sind nur bei der höchsten Dosis deutlich vergrößert. Überall finden sich noch Zellen mit alzialblauen Restgranula, die mit steigender Dosis abnehmen. Dagegen treten in der Propycilgruppe bereits bei der niedrigsten Dosis große, homogenisierte Zellen auf mit T-Granula, die bei der höchsten Dosis zur typischen Thyreoidektomiezele ausreifen. Erstaunlich, daß

auch hier in allen Fällen noch zarte, albianblaue Restbestände zu finden sind. Diese sind bei der Favistangruppe wiederum deutlich größer, während die Zahl der hyalinisierten Zellen vor allem bei der niedrigsten Dosis geringer ist als nach Propycilbehandlung. Entsprechend verhält sich die T-Granulierung: Nur bei einem Tier tritt sie bereits nach mittlerer Favistandosis auf, während nur in der Gruppe mit höchster Dosis sämtliche Tiere T-Granula besitzen. Selten kommen in der Favistangruppe auch die großen wabigen Formen vor, am häufigsten bei der mittleren Dosis.

Zu den Schilddrüsenbefunden läßt sich zusammenfassend sagen, daß ebenfalls nach Irenatbehandlung die geringsten Veränderungen im Sinne einer Funktionssteigerung vorkommen. Die Wirkungen von Propycil und Favistan ähneln sich weitgehend, wobei dem Favistan eher ein noch stärkerer Effekt zukommt, worauf vor allem die hohe Zahl der Mitosen hindeutet.

Wenn wir unsere sämtlichen Befunde noch einmal überblicken, dann finden wir, daß das Propycil am thyreotropen Zellsystem der Hypophyse die stärkste Aktivitätssteigerung hervorruft. Am wenigsten ausgeprägt sind die Veränderungen nach Irenatbehandlung, während der Effekt des Favistans sich zwischen beiden bewegt und sich allerdings, vor allem bei den höheren Dosen, mehr dem Propycil annähert. In keinem Fall ist ein völliger Verlust der Alziangranula aufgetreten. Völlig aus der Reihe fallen die Ergebnisse der siebentägigen Perchloratbehandlung, denn hier treten die stärksten Veränderungen bei der niedrigsten Dosis auf. Entsprechend den Hypophysen haben auch die Schilddrüsen reagiert, allerdings sind die Unterschiede zwischen Favistan- und Propycilbehandlung vor allem nach dreiwöchiger Behandlung nicht mehr signifikant. Die Befunde an den Nebennieren zeigen in keinem der Fälle sichere Abweichungen von der Norm. Man findet weder eine Lipoidententspeicherung, noch eine auffällige regressive Transformation.



SCHEMA DES SPEKTRUMS DER VERÄNDERUNGEN IM THYREOTROPEN
ZELLSYSTEM DER HYPOPHYSE BEI AKTIVITÄTSSTEIGERUNG (a-g)
UND AKTIVITÄTSHemmUNG (h-k).

a. regelhafte thyreotrope Zelle. b. beginnende Degranulierung mit Auftreten kleiner Vakuolen. c. weitgehende Degranulierung. d. wabige Umwandlung bei starker Aktivierung. e. großwabige Umwandlung bei starker Aktivierung. f. Teilhomogenisierung. g. vollhomogenisierte "Thyreoidektomie"zelle. h. Granulaspeicherung bei Abgabehemmung. i. beginnende u. k. ausgeprägte Zellschrumpfung. (Kollapszelle bei Sekretionshemmung.)

IV. ERÖRTERUNG DER BEFUNDE

Nach thyreostatischer Behandlung treten an den thyreotropen Zellen des Hypophysenvorderlappens vielfältige und charakteristische Veränderungen auf. Die von uns untersuchten Substanzen führen zu einer Aktivierung, die sich zunächst in einer mäßigen Größenzunahme und Abrundung der sonst polygonalen Zellen äußert. Gleichzeitig schwellen auch die Zellkerne an, und ihre Chromatinstruktur lockert sich auf. Besonders kennzeichnend ist die Abnahme der spezifisch anfärbbaren Granula, die oft nur noch in Randbezirken zu finden sind. Von dieser Stufe aus sind zwei Wege im Sinne einer weiteren Aktivitätssteigerung möglich: Die wabige Umwandlung und die Homogenisierung des Cytoplasmas (vgl. Abb.). Bei der ersten Form treten zunächst neben der weiteren Abnahme des alzialblauen Bestandes einzelne kleine Vakuolen auf, die bei der weiteren Entwicklung an Zahl und Größe zunehmen und dabei die Zelle nach allen Seiten vorbuchten, bis diese schließlich stark vergrößert und gebläht erscheint. Auch die Kerne schwellen weiter an und zeigen eine Strukturauflockerung. Die Homogenisierung, die auch mit einer Schwellung und Abrundung der Zelle und mit den gleichen Kernveränderungen einhergeht, beginnt meist am kernfernen Teil der Zelle. In diesem Bereich ist das Plasma einheitlich rosa oder rosa-gelblich umgewandelt, während am entgegengesetzten Pol der Zelle zunächst noch beachtliche Granulabestände zu finden sind. Diese werden immer weiter zurückgedrängt und verschwinden schließlich ganz. In der völlig homogenen Zelle erkennt man fast immer ein Golgiareal, das eine ringförmige Gestalt aufweist. Hie und da tritt eine einzelne Vakuole auf, die verschießen groß sein kann und in extremen Fällen die Zelle an einer Stelle ausbuchtet. Treten dann noch tropfenförmige, leuchtend rosa Granula, die im Cytoplasma verstreut sind, hinzu, dann besteht das Bild der vollentwickelten Thyreoidektomiezele.

Die beiden oben genannten, qualitativ unterschiedlichen Umwandlungsformen der thyreotropen Zellen treten in graduellen Abstufungen, die der Dosierung entsprechen, praktisch in allen Gruppen auf. Es variiert allein

der Verteilungsgrad. So treten thyreotrope Zellen mit voll entwickelter wabiger Umwandlung, die sonst recht selten sind, in der Propycilgruppe mit siebentägiger Behandlung und mittlerer und hoher Dosierung sehr zahlreich in Erscheinung, während in den entsprechenden Gruppen nach vierzehn- und einundzwanzigtägiger Behandlung die homogenisierten Formen ganz das Bild beherrschen. Für einen Übergang der einen Form in die andere ergab sich dabei kein Anhalt. Eine für eine bestimmte Substanz charakteristische Umwandlungsform scheint es demnach nicht zu geben. Man hat dennoch den Eindruck, daß nach Favistangabe die Homogenisierung besonders früh und ausgedehnt in Erscheinung tritt, obgleich auch hier gerade bei der Maximaldosis nach 21 Tagen wabige Formen auftreten. Anders verhält es sich mit den quantitativen Veränderungen. Unsere Versuche zeigen ganz eindeutig, daß die exzessivste Aktivierung der thyreotropen Zellen nach Propycilbehandlung auftritt. Diese Feststellung gilt unabhängig von Dosis und Behandlungsdauer für alle Gruppen. Dicht gefolgt wird das Propycil vom Favistan, während das Perchlorat erst in weitem Abstand folgt. Konkordant laufen die Befunde an den Schilddrüsen. Nicht zu interpretieren bleibt das Ergebnis der siebentägigen Perchloratbehandlung: Während die Schilddrüsen entsprechend der Dosierung reagierten, stand der Grad der Veränderungen an den Hypophysen genau im umgekehrten Verhältnis zur Höhe der Dosis. Als sicherster Indikator für den Aktivierungsgrad der Hypophyse erwies sich stets ihr Bestand an alzianblauen Granula, denn Homogenisierung und wabige Umwandlung können schon sehr früh auftreten, wenn der Gesamtgehalt an alzianblauem Material noch recht groß ist.

Die Feststellung von zwei prinzipiell verschiedenen Umwandlungsmöglichkeiten der thyreotropen Zellen bei Aktivitätssteigerung des Systems fordert zu einem Versuch der Interpretation dieser Phänomene heraus.

Die wabige Umwandlung der Zelle, die mit einer starken Volumzunahme einhergeht, ist sehr wahrscheinlich auf einen erheblichen Flüssigkeits-einstrom zurückzuführen, bei gleichzeitiger Degranulierung. Die lichtmikroskopischen Befunde lassen keine sichere Entscheidung darüber zu,

ob es sich um eine Einwässerung des Hyaloplasmas oder um eine starke Mitochondrienschwellung handelt.

Die Transformation der thyreotropen Zellen zur Thyreoidektomiezelle, lichtmikroskopisch in einer Degranulierung und Homogenisierung des Cytoplasmas bestehend, ist elektronenmikroskopisch durch FARQUHAR und RINEHART gut untersucht worden. Noch unveröffentlichte, autoradiographische Befunde von DHOM und STOECKER sprechen dafür, daß es sich hier um Elemente mit reduzierter-möglicherweise erschöpfter-Funktion handelt, da zumindest die nucleare RNS-Synthese deutlich herabgesetzt ist.

Die Wirkung antithyreoidaler Substanzen auf die Schilddrüse wurde bereits mehrfach geprüft, freilich nicht in ähnlich vergleichender Form, wie dies in unserer Arbeit geschieht.

MACKENZIE und MACKENZIE untersuchten bereits 1943 im Tierexperiment unter anderem den Effekt antithyreoidaler Substanzen, unter denen sich auch das Thiouracil befand, an der Hypophyse. Sie beobachteten eine Degranulierung mit Abnahme der Zahl der Acidophilen und zugleich Degranulierung, Vakuolisierung und Hyperplasie der "Basophilen" mit dem 14. Versuchstag. Später fanden sie eine mit der Behandlungsdauer fortschreitende Zunahme der Zahl von Thyreoidektomiezellen. Sie verglichen diese Veränderungen mit solchen, die nach Thyreoidektomie beschrieben wurden und fanden weitgehende Übereinstimmung.

Auch GOLDBERG, WOLFF und GREEP untersuchten die Beziehungen zwischen Schilddrüse und Hypophyse im Tierexperiment und stellten nach Behandlung mit Propylthiouracil die charakteristischen Veränderungen fest, die einem hohen TSH-Auswurf entsprechen.

KLEINSORG und KRÜSKEMPER untersuchten an Ratten mit Perchlorat neben dem Absinken des Gewebsstoffwechsels auch die Veränderungen an der Schilddrüse. Sie stellten dabei eine Verdoppelung des Schilddrüsengewichtes nach 14-tägiger Behandlung mit 25mg/100g täglich fest, die ungefähr dem Effekt von 10mg/100g/d des Methylthiouracil gleichkommt. Die

Übereinstimmung mit unseren Befunden liegt darin, daß auch wir unter den gleichen Bedingungen eine Zunahme der Schilddrüsengewichte im Vergleich zu den Kontrolltieren feststellten, wenn sie auch dem Umfang nach nicht ganz den Beobachtungen von KLEINSORG und KRÜSKEMPER entsprach. Bei der Behandlung mit Propycil, das dem Methylthiouracil in seiner Wirkung praktisch gleichkommt, fand sich bei uns ein 3,5 mal stärkerer Effekt. (Das Favistan ist im Hinblick auf seine strumigene Wirkung nur 2,5 mal stärker.) Der Verlauf unserer Zeitdiagramme sämtlicher Schilddrüsengewichte läßt außerdem erkennen, daß der Einfluß der Behandlungsdauer in allen Fällen entscheidend ist und daß eine Abhängigkeit von der Dosis in dem von uns untersuchten Bereich nicht nachweisbar ist. Während ein Anstieg der Schilddrüsengewichte gegenüber den Kontrollen in der ersten Woche bei Perchlorat und Favistan noch nicht zu verzeichnen war, beobachtete man beim Propycil bereits nach dieser kurzen Behandlungsdauer eine recht deutliche Gewichtszunahme. Bei allen drei Präparaten verzeichnet man nach den beiden folgenden Wochen jeweils einen kontinuierlichen Gewichtsanstieg, wobei sich die Perchloratkurven fast immer am tiefsten bewegen, während beim Propycil die Ausschläge nach oben am stärksten sind. Die Favistankurven laufen ungefähr in der Mitte.

Für die Hypophysengewichte ließen sich ähnliche Zusammenhänge nachweisen. So zeigte sich nach 21-tägiger Perchloratgabe eine Zunahme von 10 mg durchschnittlichem Hypophysengewicht bei den Kontrolltieren auf 10,75 mg. Deutlicher sind die Veränderungen bei entsprechender Favistanverabreichung ausgeprägt, hier steigt das durchschnittliche Hypophysengewicht auf 12,8 mg. Das Maximum der Gewichtszunahme findet sich auch bei den Hypophysen nach 3-wöchiger Verabfolgung von Propycil mit 13,26 mg durchschnittlichem Gewicht. Die Gewichtsveränderungen der Schilddrüsen und Hypophysen laufen also offenbar parallel, die Kleinheit des Materials und die dabei gefundene Streuung lassen aber eine Signifikanzberechnung nicht zu.

KLEINSORG und KRÜSKEMPER untersuchten neben den Gewichtsveränderungen auch den Wandel im histologischen Bild der Schilddrüsen unter thyreostatischer Behandlung. Sie fanden dabei die gleichen charakteristischen Veränderungen wie wir: Zunahme der Kerngröße und Höhe der Epithelien, Ausbildung von Proliferationspolstern, Kolloidschwund und verstärkte Vascularisation. Wir konnten den Grad dieser Abweichungen vom Normalbild genauer differenzieren für die verschiedenen Dosierungen und Präparate über jeweils verschiedene Zeitspannen. Auch legten wir besonderen Wert auf die Anzahl der Mitosen als einen Maßstab der hypophysären Stimulation. Dabei standen unsere mikroskopischen Befunde in guter Übereinstimmung mit den Gewichtsveränderungen: Am stärksten wirkte sich im Hinblick auf seinen strumigenen Effekt das Propycil aus, am geringsten das Irenat; das Favistan in äquivalenter Dosis steht in seiner Wirkung zwischen beiden, nähert sich aber mehr dem Propycil. Bei der aktivierten Schilddrüse fanden wir zunächst eine Abnahme des Kolloidbestandes. Dabei entleerten sich im Beginn vorzugsweise die zentral gelegenen Follikel. Auch bei stärkerer Aktivierung erkennt man oft noch schmale Restsäume blassen Kolloids in den peripheren Drüsenteilen. Gleichzeitig werden die sonst einschichtig-platten Epithelzellen kubisch bis zylindrisch, es treten Vakuolen im Cytoplasma auf, und ihre normalerweise dichten Kerne runden sich ab, werden groß, locker in der Struktur und lassen fast immer einen Nucleolus erkennen. Die Zahl der Kernteilungsfiguren nimmt zu, es kommt teilweise zu Riesenzellproliferationen, teilweise zu papillären Vorwölbungen der aktivierten Zellen in die Follikellumina. In einem Fall beobachteten wir auch das Auftreten eines kleinen Schilddrüsenadenoms. In der Gruppe mit vierzehntägiger Behandlung führten wir für die mittlere Dosierung jedes Präparats eine Mitosezählung durch. Dabei ergab sich, daß das Favistan die höchste Mitoserate auslöste, gefolgt vom Perchlorat, und daß beim Propycil mit großem Abstand die wenigsten Kernteilungsfiguren auftraten. Dieser Befund steht im Gegensatz zu den anderen Maßstäben der Aktivität, die stets beim Propycil am deutlichsten ausgebildet waren. Das Auftreten von Polyploidie und Riesenzellen weist auf Kernteilungsstörungen hin, die offenbar

besonders vom Propycil ausgelöst werden. Sie bewirken möglicherweise auch die geringere Mitosezahl. Die stimulierte Thyreoidea weist außerdem eine Zunahme der Vascularisation auf, die bis zu Vorbuchtungen des Epithels über den strotzend gefüllten Gefäßen in die Follikellumina hinein führen kann.

E. TUSCH bestätigte diese Befunde für das Favistan. Verwunderlich war jedoch die relativ geringe Zahl der Mitosen bei Propycilbehandlung, bei der sonst alle Zeichen einer exzessiven Aktivierung der Schilddrüse auftraten, die in einem Fall bereits nach 14-tägiger Behandlung bis zur Ausbildung mehrerer winziger adenomatöser Bezirke führte, wie sie in stärkerer Ausbildung von MONEY et al. nach 25-monatiger Behandlung mit Na-5-Jodothiouracil und von LAQUEUR nach ebenfalls viel längerer Behandlung mit Thiouracil gefunden wurden. LAQUEUR beobachtete außerdem eine Rückbildung der Hypophysenveränderungen nach 310 Tagen, die im Sinne einer Anpassung an die thyreostatische Behandlung zu deuten ist.

KLEINSORG und KRÜSKEMPER stellen ihre tierexperimentellen Befunde in Beziehung zu den klinischen Ergebnissen der Perchloratbehandlung. Sie finden dabei u. a. unter 631 Fällen nur achtmal eine Vergrößerung der Schilddrüse bei sechs Versagerfällen. Sie sind der Ansicht, daß bei genügend hoher Anfangsdosierung innerhalb von drei Wochen stets ein befriedigender therapeutischer Erfolg eintritt. Etwas breiter angelegt sind die Untersuchungen von CROOKS und WAYNE, die die klinischen Erfolge mit Kaliumperchlorat, Methylthiouracil und Carbimazol untereinander vergleichen, aufbauend auf dem Studium von mehr als 450 Krankheitsfällen. Sie kommen dabei zu folgenden Ergebnissen:

1. Methylthiouracil und Perchlorat sind in entsprechenden Dosen gleich wirksam, wobei als Maßstab die Behandlungsdauer bis zur Rückbildung hyperthyreoter Symptome angesehen wird. Carbimazol in 1/10 der Dosierung von Methylthiouracil steht mit einer bis zur "Heilung" benötigten Zeit von 12,1 Wochen (gegenüber 9,1 beim Methylthiouracil und 9,4 beim Perchlorat) deutlich zurück.

2. Kaliumperchlorat kann zur alleinigen Vorbereitung auf die Strumektomie verwendet werden, während die organischen Thyreostatika nach allgemeiner Auffassung mit Jodid kombiniert werden müssen, um auf diese Weise die unerwünschte Vascularisation zur Rückbildung zu bringen.

Daraus ergibt sich also in Übereinstimmung mit unseren tierexperimentellen Befunden, daß die strumigene Wirkung des Perchlorat geringer ist, als bei der Verabreichung der übrigen Thyreostatika. Auch die von den genannten Autoren, sowie von BEUTHE beobachteten günstigen Ergebnisse bei der Perchloratbehandlung während der Schwangerschaft weisen in die gleiche Richtung.

3. Die relative Häufigkeit allergischer und toxischer Nebenwirkungen ist bei Verwendung therapeutischer Dosen des Perchlorats geringer als bei den beiden organischen Substanzen, bei denen in dieser Hinsicht kein signifikanter Unterschied festgestellt wird. KRÜSKEMPER bestätigt diese Befunde für das Perchlorat. Er untersuchte zusätzlich die Nebenwirkungen des Propylthiouracil und fand dabei seltener unerwünschte Reaktionen als beim Imidazol. Allerdings liegt nach seinen Beobachtungen die Häufigkeit der Nebenwirkungen beim Methylthiouracil wesentlich höher, als bei der Verwendung aller übrigen Thyreostatika, einschließlich des Thiouracils.

Auf Grund ihrer klinischen Untersuchungen kommen CROOKS und WAYNE zu dem Schluß, daß Kaliumperchlorat, in einer Dosis von 1000mg über den Tag verteilt, als das Thyreostatikum der Wahl anzusprechen sei. Wenn wir die Ergebnisse unserer eigenen tierexperimentellen Beobachtungen unter diesem Aspekt betrachten, ergeben sich keine Anhaltspunkte dafür, dieser Ansicht zu widersprechen. Zwar findet sich nach Irenatverabreichung in allen Fällen eine deutliche strumigene Reaktion, aber sie ist in allen ihren Einzelheiten sowohl an der Schilddrüse als auch an der Hypophyse eindeutig geringer ausgeprägt als bei der Behandlung mit Propycil und Favistan.

V. ZUSAMMENFASSUNG

An 115 männlichen Wistarratten wurden die Veränderungen des Hypophysenvorderlappens unter thyreostatischer Behandlung untersucht. Es kamen drei verschiedene Thyreostatica (Irenat, Propycil, Favistan) in äquivalenten Dosen über 7, 14 und 21 Tage zur Anwendung. Die Veränderungen, die zunächst als Zeichen einer Aktivitätszunahme zu deuten sind, sind qualitativ unabhängig von der Art des Thyreostaticums, der Grad ihrer Ausbildung variiert jedoch stark. Es kam zunächst überall zu einer Größenzunahme und Abrundung der thyreotropen Zellen mit Schwellung der Kerne. Gleichzeitig verminderte sich der Bestand an alzialblauen Granula. Weitere Aktivitätszunahme führte auf zwei Wegen entweder zu wabiger Umwandlung oder zu Homogenisierung des Cytoplasmas der thyreotropen Elemente.

Bereits nach sieben Tagen tritt bei sämtlichen Gruppen eine Verminderung des alzialblauen Materials auf. Die Zeichen der Aktivitätssteigerung sind am geringsten nach Irenat, am deutlichsten nach Propycil, während sich Favistan in seiner Wirkung zwischen beiden bewegt, aber bereits hier in seiner höchsten Dosierung zu Homogenisierung der Thyreotropen führt, die bis zur Ausbildung von typischen T-Granula reicht. Beim Propycil überwiegt die wabige Umwandlung. Die gleiche Tendenz zeigt sich nach 14 und 21 Tagen: die Zeichen der Aktivierung nehmen zu entsprechend der Dosis, stets am wenigsten nach Fütterung von Irenat, am stärksten nach Propycilverabreichung. Nach der höchsten Propycil- und Favistan-dosis kommt es außerdem nach 14 Tagen bereits zu einer Hyperplasie der thyreotropen Zellen. Auch nach 21 Tagen findet man nach Perchloratbehandlung niemals T-Granula und damit typische Thyreoidektomiezellen. In keinem der Fälle, auch nicht nach Favistan und Propycil, ist das alzialblaue Material vollständig aus dem Hypophysenvorderlappen verschwunden.

Die Befunde an den Schilddrüsen stimmen in ihrem Wesen überein mit den Veränderungen am Hypophysenvorderlappen: stärkste Aktivierung nach Propycil, geringste nach Irenat. Die Unterschiede nach Verabreichung von Propycil und Favistan sind nicht erheblich, jedoch ist die strumigene Wirkung von Favistan wohl etwas geringer.

BILDANHANG

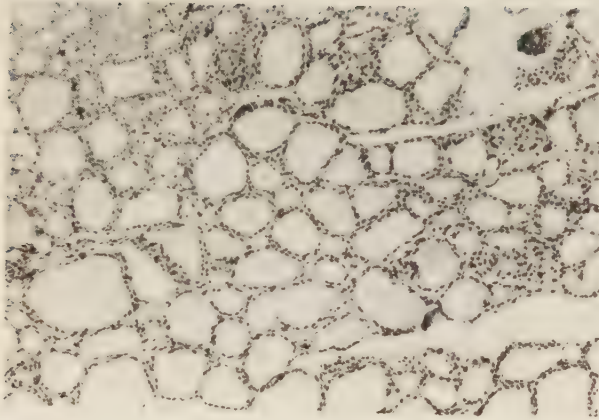


Abb. 1: Schilddrüse der Ratte, Kontrolltier, H.E. , 150-fach +)

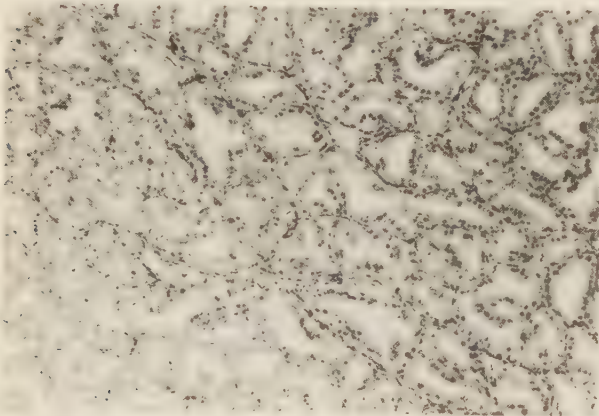


Abb. 2: Schilddrüse der Ratte nach 7-tägiger Behandlung mit Propylcil, kleine Dosis. H.E. , 150-fach

+) Die angegebenen Vergrößerungsmaßstäbe beziehen sich auf die Originalbilder, die aus drucktechnischen Gründen verkleinert werden mußten.

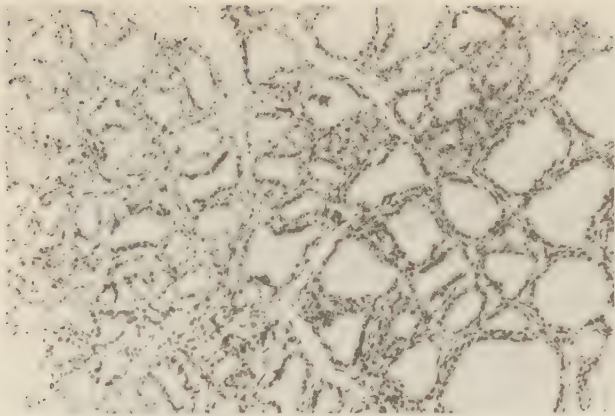


Abb. 3: Schilddrüse der Ratte nach 7-tägiger Behandlung mit Favistan, kleine Dosis, H.E., 150-fach

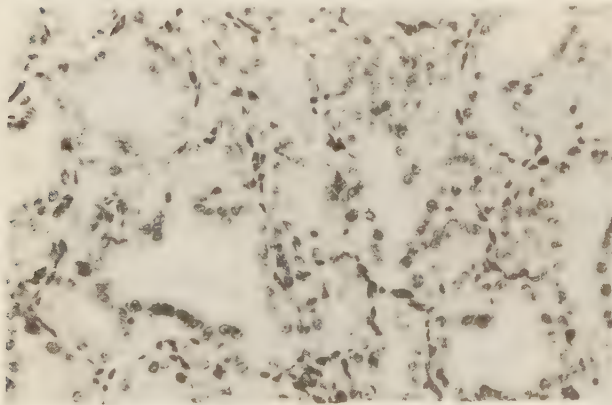


Abb. 4: Schilddrüse der Ratte nach 14-tägiger Behandlung mit Propylcil, mittlere Dosis, H.E., 375-fach
Proliferation des Epithels, Mitosen.

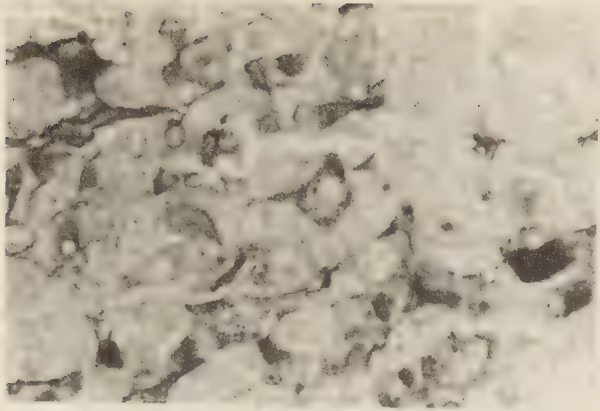


Abb. 5: Hypophyse der Ratte nach 21-tägiger Behnadelung mit Propylcil. Zahlreiche degranulierte Thyreoidektomiezellen. Grobe PAS-positive T-Granula. Trichromfärbung von Pearse, 740-fach

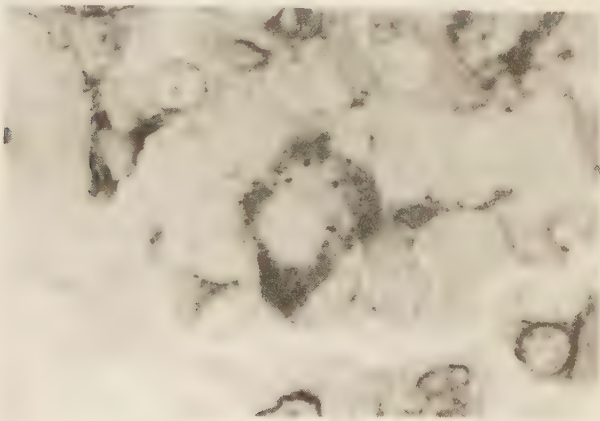


Abb. 6: Gleiche Beobachtung wie Abb. 5. T-Granula in einer Thyreoidaktomiezele. Trichromfärbung von Pearse, 1900-fach

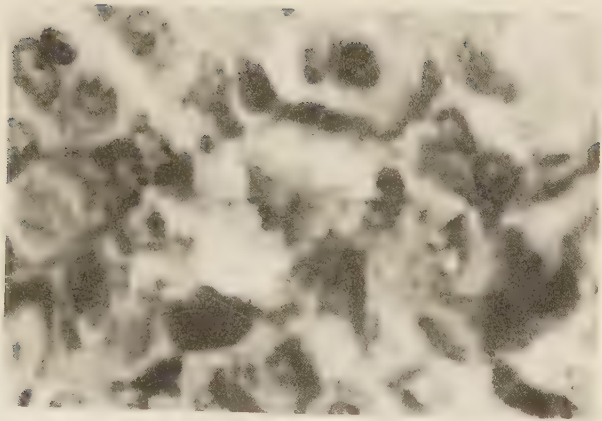


Abb. 7: Große, wabig umgewandelte thyreotrope Zelle mit mittelständigem Kern nach 8-tägiger Behandlung mit Propyl.
Trichromfärbung nach Pearse, 1900-fach

Herrn Professor Dr. G. Dhom bin ich für die freundliche Überlassung des Themas sowie die großzügige Unterstützung und Beratung während der Durchführung der Arbeit zu herzlichem Dank verpflichtet.

Für die Übernahme des Korreferates möchte ich Herrn Professor Dr. H.W. Altmann besonders danken.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

1. ADAMS, C.W.M. and K. V. SWETTENHAM:
The histological identification of two types of basophil cells in the normal human Adenohypophysis.
J. Path. Bact. 75, 95-102 (1958)
2. ASTWOOD, E.B.:
Chemical nature of compounds which inhibit function of thyroid gland.
J. Pharmacol. Exper. Ther. 78, 29 (1943)
3. ASTWOOD, E.B.:
Treatment of hyperthyroidism with thiourea and thiouracil.
J. Amer. med. Ass. 122, 78 (1943)
4. ASTWOOD, E.B., A. BISSEL, A. M. HUHES:
Further studies on the chemical nature of compounds which inhibit the function of the thyroid gland.
Endocrinology, 37, 456-481 (1945)
5. BARKER, M.H.:
Blood cyanates in treatment of the hypertension.
J. Amer. med. Ass. 106, 762 (1936)
6. BARTELS, E.:
Hyperthyroidism-an Evaluation of Treatment with Antithyroid Drugs followed by Subtotal Thyreoidektomie.
Ann. Int. Med. 37, 1123 (1952)
7. BEIERWALTES, W.H.:
1-methyl-2-mercatoimidazole and 1-ethyl-2-mercaptoimidazole. A clinical evaluation of two new antithyroid drugs.
J. labor. clin. Med. 36, 861 (1950)
8. BEUTHE, D.:
Über die Behandlung der krankhaften Schilddrüsenüberfunktion während der Schwangerschaft mit Perchlorat.
Fortsch. d. Med. 77, 317 (1959)
9. BROCK, N. und D. LORENZ:
Zur Pharmakologie des 1-Methyl-2-merkaptoimidazols.
Arzneim.-Forsch. 4, 20-26 (1954)
10. CROOKS, J. und E. J. WAYNE:
Ein Vergleich von Kaliumperchlorat, Methylthiouracil und Carbimazol in der Behandlung der Thyreotoxikose.
Lancet, 1, 401 (1960)

11. DHOM, G.,
F. BURKERT und
H. U. TIETZE:
Thyreoidektomiezellen im Hypophysenvor-
derlappen der Ratte nach Nebennieren-
blockade.
Zeitschr.f. Zellforsch. 57, 679-691 (1962)
12. FARQUAR, M.G. and
J. F. RINEHART:
Cytologic Alterations in the Anterior
Pituitary Gland, following Thyreoidectomy:
an Election Microscopic Study.
Endocrinology, 55, 857-876 (1954)
13. FRANKLIN, A. L.,
J. L. CHAIKOFF and
S. R. LERNER:
Influence of goitrogenic substances on con-
version in vitro of inorganic iodide to
thyroxine and diiodotyrosine by thyroid
tissue with radioactive iodine as indicator.
J. biol. chem. 153, 151 (1944)
14. FRASER, R.,
M. G. W. HANNO and
W. R. PITNEY:
Mode of action of antithyreoid drugs: further
observations on in vitro inhibition of oxidative
protein iodination.
Brit. J. Pharmacol. 10, 1 (1955)
15. GODLEY, A. F. and
J. B. STANBURY:
Preliminary Experience in the Treatment
of Hyperthyreoidism with Potassium Per-
chlorate.
J. clin. Endocrin. 14, 70-78 (1954)
16. GOLDBERG, R. C. and
J. WOLFF:
Studies on the Nature of the Thyroid-
Pituitary Interrelationship.
Endocrinology, 60, 53 (1956)
17. HALMI, N. S.:
Two types of basophils in the anterior pit-
uitary of the rat and their respective cyto-
physiological significance.
Endocrinology, 47, 289-299 (1950)
18. HERLANT, M.:
Etude critique de deux techniques nouvelles
destinees a mettre en evidence les differentes
categories cellulaires presentes dans la
glande pituitaire.
Bull. Micr. appl. Ser. II, 10, 37-44 (1960)
19. HERTZ, S. and
A. ROBERTS:
Radioactive iodine as indicator in thyroid
physiology; use of radioactive iodine in
differential diagnosis of two types of
Graves' disease.
J. clin. Invest. 21, 31-32 (1942)

20. HERTZ, S.,
A. ROBERTS and
W. T. SALTER:
Radioactive iodine as indicator in thyroid
physiology; metabolism of iodine in
Graves' disease.
J. clin. Invest. 21, 25-29 (1942)
21. INO, S., Y. TAKASHI und
M. A. GREER:
Effekt bestimmter Dosen von Propyl-
thiouracil auf die Biosynthese von Schild-
drüsenhormonen.
Endocrinology, 68, 4 (1961)
22. IRWIN, G. W.,
H. D. VAN VACTOR and
M. S. NORRIS:
Propylthiouracil and methimazole therapy.
Comperative experiences.
J. Am. Med. Ass. 143, 1407-1708 (1950)
23. KLEIN, E. und
U. WIEDEMANN:
Die Behandlung der Hyperthyreose mit
1-Methyl-2-merkaptoimidazol.
Dtsch. med. Wschr. 78, 877 (1953)
24. KLEINSORG, H. und
H. -L. KRÜSKEMPER:
Experimentelle Untersuchungen zur anti-
thyreoidalen Wirkung von Kaliumperchlorat.
Klin. Wschr. 32, 702 (1954)
25. KLEINSORG, H. und
H. -L. KRÜSKEMPER:
Über den Einfluß von Thyrocin und anti-
thyreoidalen Substanzen auf das Serum-
eiweißbild.
Naturwiss. 41, 362 (1954)
26. KLEINSORG, H. und
H. -L. KRÜSKEMPER:
Die Behandlung der Hyperthyreosen mit
Kaliumperchlorat.
Dtsch. med. Wschr. 80, 578 (1955)
27. KLEINSORG, H. und
H. -L. KRÜSKEMPER:
Erfahrungen mit der Perchlorattherapie
der Hyperthyreosen.
Dtsch. med. Wschr. 82, 1491-1495 (1957)
28. KLEINSORG, H.,
H. -L. KRÜSKEMPER und
C. LOPEZ-CALLEJA:
Das Serumeiweißbild bei experimenteller
Hyper- u. Hypothyreose.
Arch. exper. Path. Pharm. 225, 496 (1955)
29. KLEINSORG, H.,
H. -L. KRÜSKEMPER und
C. LOPEZ-CALLEJA:
Serumeiweißveränderungen bei experimen-
teller Hypothyreose nach Zufuhr von Jod-131.
Acta endocrin. 19, 157-164 (1955)
30. KRÜSKEMPER, H. -L.:
Theoretische Grundlagen und klinische Er-
gebnisse der Behandlung von Hyperthyreosen
mit Perchlorat.
Arzneimittel-Forsch. 10, 13-17 (1960)
31. KRÜSKEMPER, H. -L.:
Funktionsänderungen der Schilddrüse als
Arzneimittelnebenwirkungen.
Dtsch. med. Wschr. 84, 821 (1959)

32. KRÜSKEMPER, H.-L. und H. KLEINSORG: Zur antithyreoidalen Wirkung von Kaliumperchlorat. Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 223, 469 (1954)
33. KRÜSKEMPER, H.-L.: Nebenwirkungen thyreostatischer Arzneimittel. Der Internist, 1, 9, 436-442 (1960)
34. LAQUEUR, G.L.: Nodular Hyperplasia of Thyroid Glands Induced by Thiouracil. Cancer Res. 9, 247-255 (1949)
35. MACKENZIE, G.B. and J.B. MACKENZIE: Effect of Sulfonamids and Thioureas on the thyroid gland and basal metabolism. Endocrinology, 32, 185 (1943)
36. MONEY, W.L., J. T. GODWIN and R. W. RAWSON: The Experimental Production of Thyroid Tumors in the Rat by the Administration of Sodium-5-Iodo-2-Thiouracil. Cancer (Philad.) 10, 690 (1957)
37. PEARSE, A. G. E.: Differential stain for the human and animal anterior hypophysis. Stain Technol. 25, 95 (1950).
38. PITNEY, W. R. and T. R. FRASER: Mode of action of antithyroid drugs: results with two in vitro tests. J. of Endocrin. 9, 224 (1953)
39. PURVES, H. D. and W. E. GRIESBACH: The site of the thyreotrophin and gonadotrophin production in the rat pituitary, studied by McManus-Hotchkiss staining for glycoprotein. Endocrinology, 49, 244-264 (1951)
40. PURVES, H. D. and W. E. GRIESBACH: Specific staining of the thyreotrophic cells of the rat pituitary by Gomori stain. Endocrinology, 49, 427-428 (1951)
41. REVENO, W. S. and H. ROSENBAUM: Treatment of Hyperthyroidism with 1-methyl-2-mercaptoimidazole. J. Am. Med. Ass. 143, 1407-1408 (1950)
42. REZLER, D. und K. MARTINEK: Die Behandlung der Thyreotoxikose mit Kaliumperchlorat. Vnitřní, II, 269 (1956)
43. RICHARDS, J. B. and S. H. INGBAR: The effects of propylthiouracil and perchlorate on the biogenesis of thyroid hormone. Endocrinology, 65, 198-207 (1959)

44. ROSENBERG, J.N.: Column chromatography of the thyroid gland hydrolysates.
J. clin. Endocrin. 11, 1063 (1951)
45. ROMEIS, B.: Hdb. mikroskop. Anat. IV, 3,
Die Hypophyse, Berlin 1940.
46. SALTER, W.T.: The chemistry and physiology of the thyroid
hormon, in Pincus a. u. Thiman K.V.,
Vol. II, 181
47. SLINGERLAND, D.W.,
D.E. GRAHAM,
R. K. JOSEPHS,
P. F. MULVEY,
A. P. TRAKAS and
E. YAMAZAKI: The effect of propylthiouracil on the con-
version of moniodotyrosine to diiodo-
tyrosine.
Endocrin. 65, 178-188 (1959)
48. STANBURY, J.B. and
J.B. WYNGAARDEN: Effect of Perchlorate on Human Thyroid
Gland.
Metabolism, 1, 533 (1952)
49. STANLEY, M.M. and
E.B. ASTWOOD: Determination of the relative activities of
antithyroid compounds in man using radio-
active Iodine.
Endocrinology, 41, 66-84 (1947)
50. STANLEY, M.M. and
E.B. ASTWOOD: 1-methyl 2-mercaptoimidazole: an anti-
thyroid compound highly active in man.
Endocrinology, 44, 588-589 (1949)
51. TUSCH, E.: Tierexperimentelle Untersuchungen zur
Frage der Toxizität antithyroidaler Sub-
stanzen.
Arzneimittelforsch. 9, 427-429 (1959)
52. WYNGAARDEN, J.B.,
B.M. WRIGHT and
P. WAYS: The Effect of Certain Anions upon the
Accumulation and Retention of Iodide by the
Thyroid Gland.
Endocrinology, 50, 537 (1952)
53. WYNGAARDEN, J.B.
J.B. STANBURY and
B. RAPP: The Effects of Jodide, Perchlorate, Thio-
cyanate, and Nitrate Administration upon
the Iodide Concentrating Mechanism on
the Rat Thyroid.
Endocrinology, 52, 568 (1953)

Lebenslauf

Am 28. 5. 1936 wurde ich, Friedrich Karl Flommersfeld, als Sohn des damaligen Studienassessors Fritz Flommersfeld und seiner Ehefrau Anna Maria, geb. Becker, in Mainz geboren. Im gleichen Jahr übersiedelten wir nach Gießen, wo ich von 1942 bis 1946 die Volksschule und von 1946 bis 1951 das ehemalige Alte Realgymnasium besuchte. 1951 meldete sich mein Vater in den Dienst des Landes Rheinland-Pfalz, und wir gingen nach Mainz zurück. Dort besuchte ich bis zum Abitur 1956 das Gymnasium am Kurfürstlichen Schloß. Danach studierte ich in Mainz und Wien Germanistik und Anglistik. Im dritten Semester begann mein Interesse an der Medizin, und nach dem vierten Semester wechselte ich endgültig zur medizinischen Fakultät in Mainz über. 1959 bestand ich die ärztliche Vorprüfung, 1960 das Physikum. Nach dem ersten klinischen Semester ging ich an die Universität Würzburg, wo ich 1963 das Staatsexamen ablegte. Inzwischen war ich als Medizinalassistent auf der Inneren Abteilung des Städtischen Krankenhauses in St. Georgen/Schwarzwald und auf der Chirurgischen Abteilung des Krankenhauses der Barmherzigen Brüder in Montabaur tätig. Augenblicklich arbeite ich auf der gynäkologischen Abteilung des Herz-Jesu-Krankenhauses in Dernbach, Unterwesterwald.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

Friedrich Flommersfeld

IBM-SCHREIBSATZ, OFFSETDRUCK
G U G E L
87 Würzburg, Burkarderstr. 9
Tel. 599 791 (54955)

IBM-SCHREIBSATZ, OFFSETDRUCK
G U G E L
87 Würzburg, Burkarderstr. 9
Tel. 599 791 (54955)